Santé Canada Health Canada

Canada

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 16 • numéro 4 • octobre 2006

www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index_f.html

Dans ce numéro

BioGlue : inflammation chronique et réactions à corps étrangers 1

Nouvel outil pour déclarer les effets indésirables 2

Déclaration des effets indésirables par les médecins 2

Présentation de cas : Atomoxétine et tics 3

Sommaire des avis 4

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain de certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Pour signaler des effets indésirables

Communiquer sans frais avec Santé Canada ou avec un bureau régional de surveillance des EI

Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789

Le formulaire de déclaration en ligne est disponible à :

www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/index_f.html

Adhésif chirurgical BioGlue : incidents signalés d'inflammation chronique et de réactions à corps étrangers

BioGlue est le nom commercial d'un adhésif chirurgical constitué de sérum-albumine bovine (SAB) et de glutaraldéhyde[1]. Les molécules de glutaraldéhyde forment une liaison covalente entre les molécules de SAB et, au moment de l'application, avec les protéines du tissu au site de réparation[2]. Le BioGlue a initialement été homologué au Canada en 2000 pour utilisation lors de la réparation de dissections aiguës de l'aorte et de tissus pulmonaires. En 2003, l'indication a été étendue pour y inclure la réparation de la plupart des autres tissus mous. Il est indiqué d'utiliser BioGlue comme auxiliaire des méthodes standard de réparation chirurgicale (p. ex., sutures, agrafes, électrocautérisation et patch) afin de lier, sceller ou renforcer des tissus mous[1]. Il peut aussi être appliqué seul pour sceller ou renforcer le parenchyme endommagé lorsque d'autres interventions sont inefficaces ou impraticables[1].

Du 1er janvier 2000 au 1er juin 2006, Santé Canada a reçu 13 déclarations canadiennes d'incidents indésirables soupçonnés d'être associés à l'adhésif BioGlue. Toutes les déclarations ont été reçues en 2004 et 2005. Sept des déclarations décrivaient des événements correspondant à des processus inflammatoires continus lors d'une nouvelle opération pratiquée à des endroits où le BioGlue avait été utilisé des mois plus tôt. Dans 4 de ces 7 cas, on a soupçonné que le BioGlue contribuait à un écoulement stérile ou à une infection persistante. Dans les 3 autres cas, on a signalé des réactions à corps étrangers nécessitant le retrait des masses contenant du BioGlue au site chirurgical. Une brève description de ces 3 cas suit :

Cas 1 : Un patient chez lequel le BioGlue avait été utilisé pour favoriser l'obturation de tissus dure-mériens au cours d'une intervention spinale a eu un écoulement clair récurrent pendant des mois après l'intervention. Lors d'une nouvelle opération, une masse ressemblant à un kyste qui semblait contenir du BioGlue a été retirée et le patient s'est rétabli sans autre complication. Le chirurgien a décrit l'expérience du patient comme une réaction à corps étrangers liée au BioGlue.

Cas 2 : Le BioGlue a été utilisé chez un patient pour aider à réparer des écoulements dure-mériens. Lorsque le patient a été réopéré 5 mois plus tard pour enlever du matériel de la colonne vertébrale, la région de la plaie a été explorée et le chirurgien a trouvé et enlevé une masse solide inflammatoire verte. Le pathologiste a indiqué qu'il s'agissait d'une matrice de BioGlue contenant des fragments de Gelfoam qui semblait découler d'une réaction histologique à corps étrangers.

Cas 3 : Un patient chez lequel le BioGlue avait été utilisé au cours d'une intervention spinale pour aider à réparer une anomalie dure-mérienne a eu par la suite de la douleur au site de l'intervention. Lorsque réopéré plus de 4 mois plus tard, le BioGlue a été trouvé en place et fixé à la dure mère, mais un écoulement dure-mérien était évident et une masse vert foncé a été retirée au patient. Le pathologiste a déclaré que la masse contenait du BioGlue, montrait l'évidence d'une réaction granulomateuse développée à corps

Direction générale des produits de santé et des aliments, Direction des produits de santé commercialisés

étrangers et pouvait avoir causé un effet mécanique stimulant la douleur sur la racine nerveuse adjacente.

Trois mois après l'application de BioGlue, une inflammation active sévère entourant un reste de BioGlue, avec de multiples granulocytes et histiocytes ainsi qu'une réaction massive à corps étrangers avec de nombreuses cellules géantes multinucléées a été rapportée[3]. Une inflammation intense non granulomateuse aiguë et chronique focalisée a été observée à un site où des agglomérations persistantes de BioGlue ont été trouvées 2 ans après l'application[4].

Même si « la réponse inflammatoire et immunitaire » fait partie de la liste des complications possibles figurant sur l'étiquette du matériel médical, les temps de résorption ne sont pas mentionnés[1] et d'autres études à long terme aideraient à évaluer ces effets[2]. Les publications médicales suggèrent que même lorsque le BioGlue semble produire un avantage clair, il faut l'utiliser avec modération et tenir compte de son potentiel toxique[2-4].

Andrew Gaffen, BSc, DDS, Hui Zheng, MSc, Gina Coleman, MD, Santé Canada

Références

1. *BioGlue Surgical Adhesive* [instructions d'utilisation pour le Canada]. Kennesaw (GA) : Cryolife, Inc. ; 2004.
2. Furst W, Banerjee A. Release of glutaraldehyde from an albumin-glutaraldehyde tissue adhesive causes significant in vitro and in vivo toxicity. *Ann Thorac Surg* 2005;79(5):1522-9.
3. Erasmi AW, Sievers HH, Wolschlager C. Inflammatory response after BioGlue application. *Ann Thorac Surg* 2002;73(3):1025-6.
4. Ngaage DL, Edwards WD, Bell MR, et al. A cautionary note regarding long-term sequelae of biologic glue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(4):937-8.

Nouvel outil pour déclarer les effets indésirables liés aux produits de santé

Le site web ***MedEffet*** de Santé Canada a été mis à jour (www.santecanada.gc.ca/medeffet) afin d'accepter des déclarations transmissibles en ligne d'effets indésirables (EI) soupçonnés d'être associés à des produits de santé commercialisés au Canada. Outre les méthodes de déclaration précédentes, y compris l'envoi de déclarations par la poste ou par télécopieur ou téléphone à des numéros sans frais, les professionnels de la santé et les consommateurs peuvent maintenant soumettre des déclarations d'EI en ligne. Lors de la soumission en ligne d'une déclaration, le système produit un fichier que le déclarant peut imprimer et sauvegarder électroniquement. Les renseignements concernant l'identité du patient et du déclarant de l'EI seront protégés conformément à la Loi sur l'accès à l'information et à la Loi sur la protection des renseignements personnels.

La sous-déclaration des EI constitue un problème mondial bien connu. Au cours d'études internationales, il a été estimé que de 1 % à 10 % seulement de tous les EI sont déclarés. Les professionnels de la santé ont identifié des obstacles à la déclaration qui ont trait au manque de commodité et de convivialité de la déclaration. Le nouveau formulaire convivial de déclaration en ligne d'EI rendra le processus beaucoup plus pratique et devrait contribuer à augmenter les déclarations d'EI.

Visitez le site web ***MedEffet*** (www.santecanada.gc.ca/medeffet) pour soumettre en ligne une déclaration d'EI et consulter les derniers avis, renseignements concernant les EI et autres initiatives de déclaration.

Déclaration d'effets indésirables par les médecins : formation médicale continue

En collaboration avec l'Association médicale canadienne (AMC), Santé Canada a créé un cours de formation médicale continue (FMC) intitulé « Déclaration par les médecins d'effets indésirables (médicaments) » afin d'améliorer chez les médecins la connaissance du programme et des processus de déclaration des effets indésirables au Canada (voir encadré). Ce cours de FMC a été affiché sur le portail des médecins de l'AMC sous forme de projet pilote d'un an entre le 27 mai 2005 et le 27 mai 2006.

Objectifs d'apprentissage du cours « Déclaration par les médecins d'effets indésirables (médicaments) »

- Décrire un effet indésirable (EI)
- Associer la déclaration des EI à la pratique professionnelle courante
- Décrire le processus de déclaration
- Déclarer un EI

De nombreuses ressources de référence ont été rendues disponibles au moyen d'hyperliens vers le site web ***MedEffet*** de Santé Canada. Au cours du projet pilote, le marketing intensif du cours a contribué à une sensibilisation collective accrue des médecins à la déclaration des EI à Santé Canada.

La qualité du programme et le succès de la relation de travail ont incité l'AMC à continuer d'offrir le cours sur son portail web jusqu'à ce que Santé Canada demande de l'enlever. Les étapes futures du cours en ligne comprennent l'affichage sur le site web ***MedEffet*** de Santé Canada et l'essai pilote dans le contexte du programme d'études de premier cycle en médecine. Cette dernière initiative bénéficie de l'aide de l'AMC qui facilite les contacts entre Santé Canada et le Comité national de l'apprentissage électronique de premier cycle. Si cette initiative s'avère être un succès, le cours sera mis à la disposition de tous les programmes de médecine de premier cycle au Canada.

En dehors de la communauté médicale, l'évolution du cours en ligne concernant les EI a suscité de l'intérêt et des demandes d'initiatives semblables de formation de la part d'autres professionnels de la santé et

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

de consommateurs. Un module en ligne à l'intention des naturopathes a été affiché sur ***MedEffet*** (avec un lien du site web de l'Association canadienne des docteurs en naturopathie vers la section du centre d'apprentissage de ***MedEffet***) et on l'intégrera au programme d'études du Collège canadien de médecine naturopathe cet automne. Un autre module en ligne et un guide correspondant visant à aider les consommateurs et les patients à déclarer des EI à leurs professionnels de la santé ou à Santé Canada seront disponibles sur le site web ***MedEffet***.

Quiconque veut formuler des commentaires concernant ces initiatives de formation peut communiquer avec la Direction des produits de santé commercialisés de Santé Canada, par courriel (mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca) ou téléphone (613 954-6522).

Présentation de cas

Les cas canadiens récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Les présentations de cas sont considérées comme des effets soupçonnés et visent à stimuler la notification d'effets indésirables semblables.

Atomoxétine (Strattera) : lien soupçonné avec des tics

Santé Canada a reçu une déclaration canadienne concernant des tics et une déclaration canadienne portant sur une exacerbation de tics soupçonnés d'être associés à l'atomoxétine. Dans le premier cas, on a prescrit à une fillette de 7 ans 25 mg/j d'atomoxétine pour un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). La dose a par la suite été portée à 40 mg/j et de 7 à 10 jours plus tard, des tics moteurs ont fait leur apparition chez la patiente. Après quelques jours, les parents ont réduit la dose à 25 mg/j. Les tics ont persisté, mais leur intensité a diminué. On a continué d'administrer l'atomoxétine, de la rispéridone y a été ajoutée et les tics sont disparus.

Le deuxième cas décrit une exacerbation de tics chez un garçon de 11 ans à qui de l'atomoxétine avait été prescrite pour un TDAH : la dose était initialement de 18 mg/j pendant une semaine et a par la suite été portée à 25 mg/j pendant une semaine, 40 mg/j pendant 3 semaines et ensuite 60 mg/j. Les antécédents médicaux du patient comportaient un trouble bipolaire, le syndrome de Gilles de la Tourette et l'insomnie. La médication concomitante incluait la rispéridone et la clonidine. Il prenait auparavant 36 mg/j de méthylphénidate à libération prolongée, dose qui a été réduite à 18 mg/j avant d'être cessée. La dose de 60 mg d'atomoxétine et la dose de 18 mg de méthylphénidate à libération prolongée se sont chevauchées pendant 1 à 2 jours. Pendant qu'il prenait 60 mg/j d'atomoxétine, le patient a vu ses tics vocaux empirer remarquablement, durant 10 à 12 heures par jour, et son TDAH n'était pas bien contrôlé. Son médecin a réduit la dose d'atomoxétine à 40 mg/j. Le patient a continué d'avoir des tics et ne s'était pas encore rétabli au moment de la déclaration.

Des tics reliés à l'utilisation de l'atomoxétine ont déjà été signalés[1]. Dans des données soumises pour la production de la monographie canadienne sur l'atomoxétine, on affirme : « Strattera n'aggrave pas les tics et peut être administré aux patients ayant à la fois un TDAH et des tics moteurs ou la maladie de Gilles de la Tourette[2] ». Santé Canada continuera de faire le suivi des déclarations d'effets indésirables associés à l'utilisation de l'atomoxétine.

Références

1. Ledbetter M. Atomoxetine use associated with onset of a motor tic. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15 (2):331-3.
2. *Strattera (capsules de chlorhydrate d'atomoxetine)* [monographie du produit]. Toronto : Eli Lilly Canada Inc.; 2006.

Comment déclarer un effet indésirable?

Il y a de multiples façons de déclarer un effet indésirable (EI) à Santé Canada. Pour déclarer un EI, consulter www.santecanada.gc.ca/medeffet

- remplir et soumettre votre déclaration **en ligne** ou
- télécharger et imprimer une copie papier du formulaire de déclaration* et l'envoyer :
  - par **télécopieur sans frais** 866 678-6789 (les télécopies sont dirigées automatiquement vers le bureau régional de surveillance des EI approprié)
  - par **la poste** : à l'un des bureaux régionaux de surveillance des EI (on trouvera les adresses au verso du formulaire de déclaration d'EI ou à www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/centres/index_f.html)

Vous pouvez aussi déclarer un EI en composant le **numéro sans frais** 866 234-2345 (les appels sont acheminés automatiquement au bureau régional de surveillance des EI approprié).

Fabricants, veuillez signaler les EI aux numéros du bureau national de surveillance des EI :

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)
Direction des produits de santé commercialisés
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701C
Ottawa (ON) K1A 0K9
Tél. : 613 957-0337
Téléc. : 613 957-0335

En déclarant un EI présumé, vous contribuez à la collecte continue de données concernant l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés.

*Le formulaire de déclaration des effets indésirables est aussi disponible dans le *CPS* (*Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*).

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Sommaire des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs affichés du 13 mai jusqu'au 17 août 2006
(Les avis sont disponibles à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/index_f.html)

Date	Produit	Sujet
17 août	Glycomètres	Risque d'interprétation erronée des résultats de certains glycomètres
14 août	Produits Miracle II	Rappel de ne pas utiliser les produits Miracle II de Tedco, Inc.
4 août	Neophase Formula for Men	Mise en garde de ne pas utiliser le produit Neophase Formula for Men
2 août	Lipitor	Nouvelle découverte de lipitor de contrefaçon au Royaume-Uni
1er août	Lamictal	Risque accru de fissure labiopalatine non syndromique — GlaxoSmithKline Inc.
27 et 24 juillet	Remicade	Association possible à des cas de lymphome T hépatosplénique — Schering Canada Inc.
18 juillet	Baike Wan	Alerte concernant les produits de l'étranger
18 juillet	Safi	Alerte concernant les produits de l'étranger
18 juillet	Fufang LuHui Jiaonang	Alerte concernant les produits de l'étranger
18 juillet	Zhuifeng Tougu Wan	Alerte concernant les produits de l'étranger
18 juillet	D-TRONplus	Rappel des blocs d'alimentation électrique des pompes à insuline — Disetronic Medical Systems Inc.
12 juillet	Omniscan	Fibrose néphrogénique systémique ou dermopathie néphrogénique fibrosante — GE Healthcare Canada Inc.
7 juillet et 28 juin	Comfort Shield	Renseignements d'innocuité concernant certains lots de débarbouillettes jetables de soins pour incontinents — Source médicale
6 juillet	Fat Rapid Loss Capsules	Alerte concernant les produits de l'étranger
6 juillet et 29 juin	Aptivus	Hémorragie intracrânienne — Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
29 juin	Inhibiteurs de l'ECA	Avis de ne pas prendre d'inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse
26 juin	Stimulateurs cardiaques et défibrillateurs	Renseignements d'innocuité concernant certains stimulateurs cardiaques et défibrillateurs Guidant/Boston Scientific — Guidant Canada Corporation
23 juin	Anzemet	Nouvelles contre-indications
19 juin	Cialis, Levitra et Viagra	Troubles visuels — Eli Lilly Canada Inc., Bayer Inc. et Pfizer Canada Inc.
14 juin	Produits ayurvédiques	Concentrations élevées de métaux lourds
5 juin	Iressa	Renseignements en matière d'innocuité et d'efficacité — AstraZeneca Canada Inc.
30 mai	Timbre diffuseur Triaminic	Mise en garde de ne pas utiliser le Timbre diffuseur Triaminic
29 mai	Produits Océan Plasma	Mise en garde de ne pas utiliser l'eau vive Océan Plasma Isotonique et Hypertonique
26 mai	Laxatifs oraux à l'huile minérale	Ajout des laxatifs oraux à base d'huile minérale United Pharmacists à la liste des produits retirés du marché
26 mai	Médicaments pour le TDAH	Mise à jour de monographies de produits
23 mai	Produits amaigrissants	Avis de ne pas utiliser les produits contenant de l'éphédrine et de la caféine
18 mai	Evista	Renseignements importants en matière d'innocuité — Eli Lilly Canada Inc.
16 mai	L-arginine	Avis aux patients cardiaques de ne pas utiliser de produits contenant de la L-arginine
12 mai	Tequin	Cas d'hypoglycémie et d'hyperglycémie graves — Bristol-Myers Squibb Canada
18, 13 et 10 avril	Lecteurs de glycémie	Rappel de certains lecteurs de glycémie SureStep — LifeScan Canada Ltée
31 mars	Trousses de perfusion	Rappel de trousses de perfusion Accu-Chek Ultraflex — Disetronic Medical Systems Inc.

Inscrivez-vous à la liste ***MedEffet*** de Santé Canada pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis au sujet des produits de santé. ***Rendez-vous*** à ***www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/subscribe-abonnement/index_f.html***

Bulletin et Avis par courriel

Pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis sur les produits de santé, inscrivez-vous à la liste ***MedEffet***
Rendez-vous à l'adresse ***www.santecanada.gc.ca/medeffet***

Bulletin canadien des effets indésirables

Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone 613 954-6522
Télécopieur 613 952-7738

Déclaration sans frais pour professionnels de la santé et consommateurs :
Téléphone 866 234-2345
Télécopieur 866 678-6789

Équipe de rédaction
Ann Sztuke-Fournier, BPharm (Rédactrice en chef)
Ilhemme Djelouah, BScPhm, DIS, AFSA, Biologie Médicale (Université de Paris V)
Gilbert Roy, BPharm
Michel Gagné, BScPht
Michel Trottier, BScPhm, RPEBC, RPh
Christianne Scott, BPharm, MBA

Remerciements
Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, bureaux régionaux de surveillance des EI et personnel de Santé Canada.

Des suggestions?
Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca

Droit d'auteur
© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2006.
Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-16-4F

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.